

含窒素非耽溺性鎮痛剤の合成研究

| | |
|-----|---|
| 著者 | 瓜生 恒夫 |
| 号 | 144 |
| 発行年 | 1976 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/15599 |

氏 名（本 籍） うり う つね お
瓜 生 恒 夫

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 1 4 4 号

学位授与年月日 昭和 5 2 年 2 月 2 3 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 含窒素非耽溺性鎮痛剤の合成研究

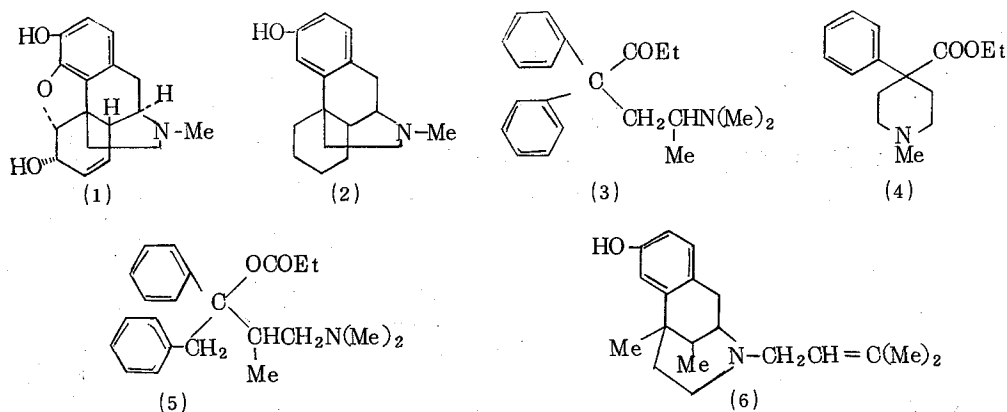
（主 査）

論 文 審 査 委 員 教 授 亀 谷 哲 治 教 授 加 藤 鉄 三

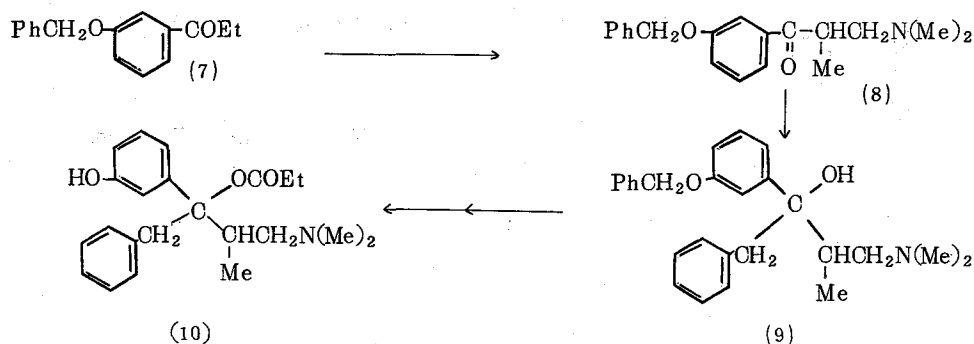
教 授 高 野 誠 一

論文内容要旨

ケシ科植物 (*Papaver somniferum*) より morphine (1) が単離されて以来, morphine の耽溺作用の除去, すなわち非耽溺性鎮痛剤を目的とし levorphanol (2), methadone (3), meperidine (4) を始めとして多くの鎮痛剤が合成されてきた。しかしこれらは耽溺作用を有し, ただ dextro-propoxyphene (5) および pentazocine (6) が非耽溺性鎮痛剤として用いられているにすぎない。

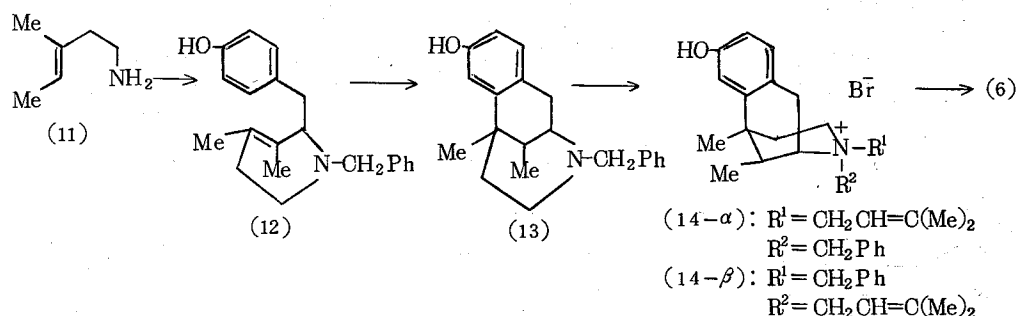


著者は非耽溺性鎮痛剤の開発を目的とし, dextropropoxyphene (5) のベンゼン環上にフェノール性水酸基を導入した 2-(3-hydroxyphenyl)-3-methyl-4-dimethylamino-1-phenyl-2-propionyloxybutane (10) は (5) よりも優れた鎮痛作用を有することを期待し, 3-benzyloxypropionophenone (7) を原料として合成を検討した。さらにアミン部分を他の二級アミンに, あるいは (7) を 3-methoxypropionophenone に変換し同様の反応を行い種々の propoxyphene 誘導体の合成に成功すると共に, 数種の化合物においては diastereoisomer の分離にも成功した。

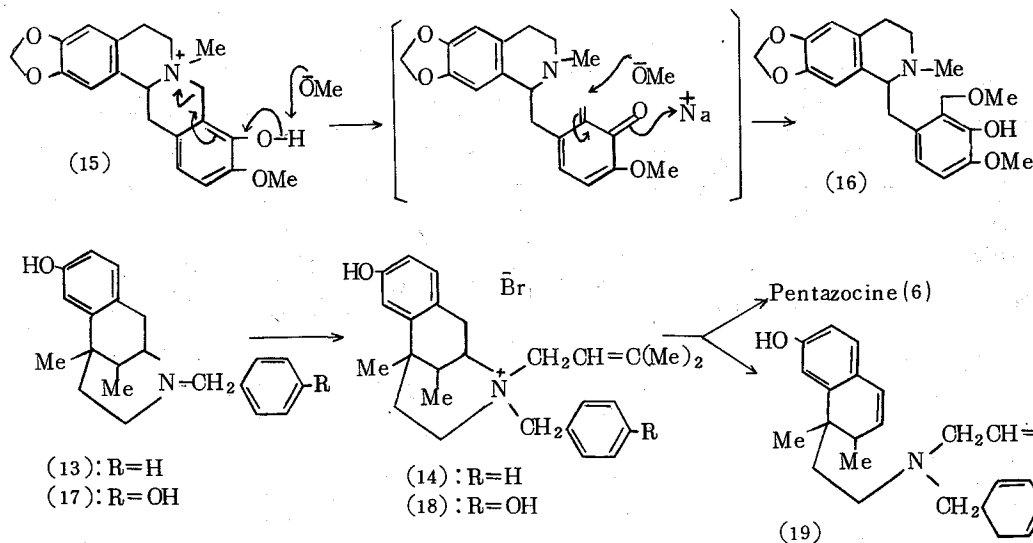


近年, 優れた非耽溺性鎮痛剤として広く用いられている pentazocine (6) のより簡便かつ経済的な合成法を開発することを目的とし, その改良合成を検討した。すなわち 3-methyl-3-pente-

nylamine (11) より数工程で tetrahydropyridine 体 (12) を合成し, これを 47% 臭化水素酸による閉環反応に付し高収率で 3-benzyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-hydroxy-2,6-methano-6,11-dimethyl-3-benzazocine (13) を得た。ついで (13) を 1-bromo-3-methyl-2-butene による四級化反応を行い, 2 種の diastereoisomer として 3-benzyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-hydroxy-2,6-methano-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-3-benzazocinium bromide (14- α および 14- β) を得, 両者の configuration を NMR スペクトルの比較により決定し, さらに X 線解析より確認した。これら四級アンモニウム塩 (14- α および 14- β) をラネーコバルト触媒による接触還元に付し, 目的とする pentazocine (6) を高収率で得ることができた。

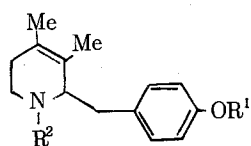


最近, phenolic protoberberine (15) を塩基で処理することにより異常 Hofmann 脱離反応が進行し (16) の得られることが報告されている。そこでこの異常 Hofmann 脱離反応を応用して pentazocine (6) の合成を検討した。すなわち 1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-hydroxy-3-(4-hydroxybenzyl)-2,6-methano-6,11-dimethyl-3-benzazocine (17) より誘導した四級ア



ンモニウム塩(18)をナトリウムメトキシドで処理したところ、予想通り異常Hofmann 脱離反応が進行し、pentazocine(6)を得ることができた。一方四級アンモニウム塩(14)の同様な処理では正常なHofmann 脱離反応が進行し、dihydronaphthalene(19)の生成することを確認した。

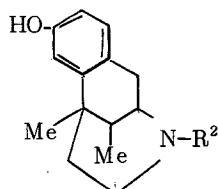
ところで1-allyl-1,2,5,6-tetrahydro-2-(4-methoxybenzyl)-3,4-dimethylpyridine(20)のGreweの閉環反応で3-allyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-hydroxy-2,6-methano-6,11-dimethyl-3-benzazocine(23)の得られることが報告されている。この反応において窒素原子の置換基を3-methyl-2-butenyl基で置換した1,2,5,6-tetrahydro-1-(3-methyl-2-butenyl)pyridine誘導体(21,22)をGrewe閉環反応に付すると、一挙にpentazocine(6)が得られるものと推定したが、pentazocine(6)は全く得られず、1-azabicyclo[3.3.1]non-6-ene誘導体(24,25)が得られたにすぎなかった。



(20): $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

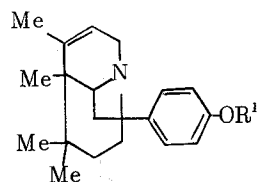
(21): $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Me})_2$

(22): $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Me})_2$



(6): $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Me})_2$

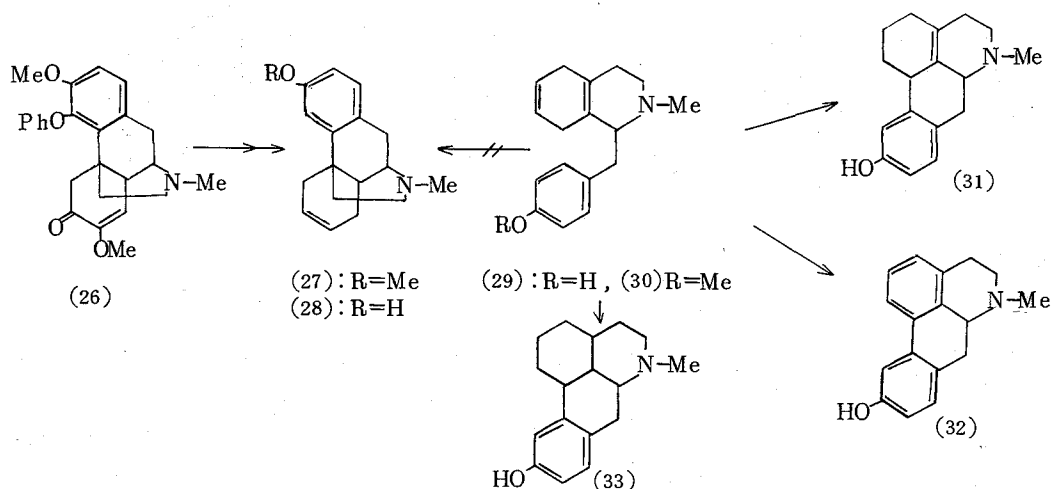
(23): $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$



(24): $R^1 = \text{H}$

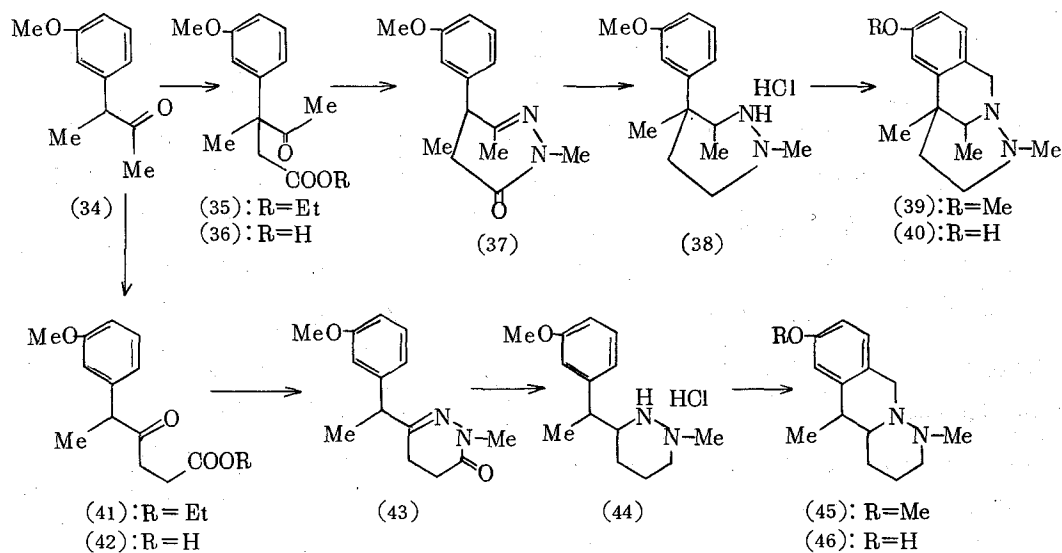
(25): $R^1 = \text{Me}$

分子内に二重結合を有する dehydromorphinan 化合物の中で Δ^6 -morphinan(27)は phenoxysinomenine(26)より数工程を経て変換されているにすぎなく、まだGrewe 閉環反応では合成がなされていない。そこで鎮痛剤の合成に広く用いられているGrewe閉環反応の応用性を拡大

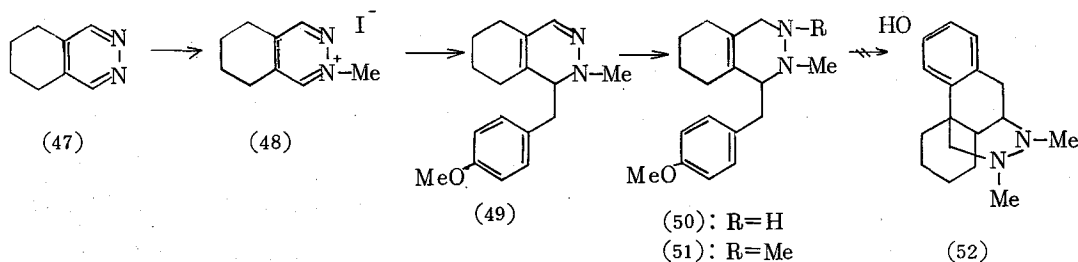


する目的で、1,2,3,4,5,8-hexahydro-1-(4-substituted benzyl)-2-methylisoquinoline (29,30) の Grewe 閉環反応による N-methyl-3-hydroxy- Δ^6 -morphinan (28) の合成を検討した。その結果 (28) は全く得られず、(29) と 85% リン酸との反応で異常 Grewe 閉環反応が進行し、1,2,3,11b-tetrahydro-10-hydroxy-6-methylaporphine (31) が得られた。また (29) の oxalate を同様に 85% リン酸で処理したところ 10-hydroxy-6-methylaporphine (32) および 1,2,3,3a,11b,11c-hexahydro-10-hydroxy-6-methylaporphine (33) が得られた。 Δ^6 -morphinan (28) の合成には不成功に終わったが、aporphine 型化合物の新しい合成法の開発に成功した。

すでに亀谷らおよび三橋らにより benzazocine 環の種々の位置に窒素原子を導入した benzo-diazocine 誘導体の合成が報告されている。そこで pentazocine (6) の基本骨格を有する 2,6-methano-6,11-dimethyl-3-benzazocine 環の 2 位に窒素原子を導入した 1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-hydroxy-2,6-methano-3,6,11-trimethyl-2,3-benzo [g] diazocine (40) に非耽溺性鎮痛作用を期待し、phenylbutanone (34) を原料としてその合成を検討した。まず (34) のブロム酢酸エチルによるアルキル化反応を行なったところ 2 種の γ -keto ester 体 (35,41) の混合物を得、分離することなく加水分解し、ついで methylhydrazine と縮合させて pyridazinone 混合物 (37,43) を得、再結晶および蒸留に付し両者をそれぞれ分離した。(37) は水素化リチウムアルミニウムによる還元、ついでホルマリシン塩酸による Pictet-Spengler 反応、最後に酢酸-47% 臭化水素酸による脱メチル化反応を行い、目的とする (40) を得ることができた。一方、

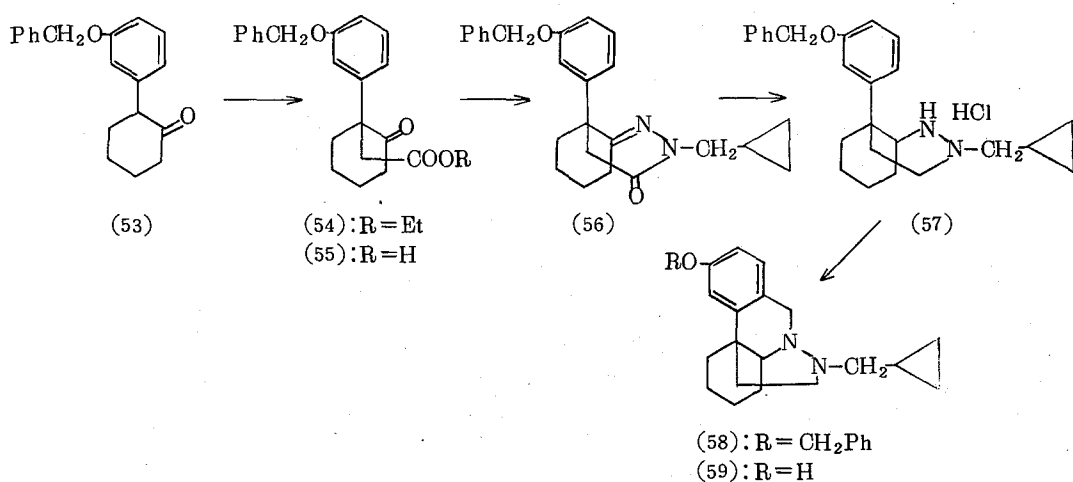


ところで亀谷らにより morphinan 環の 9 位にさらに窒素原子 1 個を導入した 9-azamorphinan 誘導体の合成が報告されており、この中には優れた鎮痛作用を有するものが報告されている。このように morphinan 環にさらに窒素原子 1 個を導入することは薬理学的に非常に興味ある問題である。そこで morphinan 環の 16 位に窒素原子を導入した 3-hydroxy-16, 17-dimethyl-16-azamorphinan (52) に非耽溺性鎮痛作用を期待し、その合成を検討した。すなわち、5, 6, 7, 8-tetrahydrophthalazine (47) より得られる四級アンモニウム塩 (48) を 4-methoxybenzyl-magnesium chloride との Grignard 反応に付し hexahydrophthalazine (49) に誘導し、ついで還元反応により 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-octahydro-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylphthalazine (50) を得た。(50) を dimethyl 体 (51) に導いた後、(51) を種々の条件下 Grewe 閉環反応を



試みたが目的とする(52)を得ることができなかった。この反応は Schnider らの 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1-(4-methoxybenzyl)-2-methylisoquinoline の Grewe 閉環反応により N-methyl-3-hydroxymorphinan を得る場合に比較して進行しにくいことが判明した。

つぎに非耽溺性鎮痛作用を有すると報告されている N-cyclopropylmethyl-3-hydroxy-9-azamorphinan (59) の改良合成と、好ましくない副作用の除去および鎮痛作用の増強を目的として光学分割を検討した。2-(3-benzyloxyphenyl)cyclohexanone を原料に用い、これにヨウド酢酸エチルを反応させた後加水分解、ついで cyclopropylmethylhydrazine と縮合させ、さらに還元を行い、decahydrocinnoline (57) を得た。つぎに (57) をホルマリナー塩酸による Pictet-Spengler 反応に付し、最後に脱ベンジル化反応を行い、(59) を従来の合成法に比較し、より短工程かつ収率よく得ることができた。このようにして合成した (59) の光学分割を (+)-O, O-dibenzoyltartaric acid あるいは (2R:3R)-2'-nitrotartranilic acid を用いて検討した。すなわち levo 体 [(-)-59] および dextro 体 [(+)-59] をそれぞれ $[\alpha]_D^{27}:-102.4^\circ$, $[\alpha]_D^{27}:+101.6^\circ$ の光学活性体として得ることに成功した。



以上、新規な propoxyphenyl 誘導体および benzo [g] diazocine 誘導体の合成に成功すると共に、非耽溺性鎮痛剤として用いられている pentazocine を従来の合成法よりも収率良く得る方法を開発した。さらに N - cyclopropylmethyl - 3 - hydroxy - 9 - azamorphinan の改良合成と光学分割にも成功した。

審 査 結 果 の 要 旨

まず含窒素非耽溺性鎮痛剤の開発を目的とし、非麻薬性鎮痛剤として広く用いられている dextropropoxyphene [(+)-3-methyl-4-dimethylamino-1,2-diphenyl-2-propionyloxybutane] の鎮痛効力の増強と副作用の除去を目的とし、dextropropoxyphene のベンゼン環に水酸基を導入した 2-(3-hydroxyphenyl)-3-methyl-4-dimethylamino-1-phenyl-2-propionyloxybutane を合成し、さらに種々の文献未知の propoxyphene 誘導体多数を合成した。

つぎに 3-benzazocine 骨格を有する非耽溺性鎮痛剤として注目されている pentazocine の経済的かつ工業的改良合成法について検討し、安価なシアノ酢酸およびメチルエチルケトンを出発原料に用い、数工程で 3-benzyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-hydroxy-2,6-methano-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-3-benzazocinium bromide を収率よく合成し、これを接触還元で付し従来の pentazocine の合成法よりも優れた合成法を見出した。また四級アンモニウム塩の窒素に関する立体化学も解明している。またフェノール性水酸基を有する 1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-hydroxy-3-(4-hydroxybenzyl)-2,6-methano-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-3-benzazocinium bromide の異常 Hofmann 脱離反応による pentazocine の新合成法の開発に成功した。

さらに鎮痛剤の合成に広く用いられている Grewe 閉環反応の応用性を拡大する目的で分子内に炭素-炭素二重結合を 2 個有する化合物について Grewe 閉環反応を検討したところ、目的とする鎮痛剤は得られなかったが、aporphine 型化合物が得られるという新知見を見出した。また非耽溺性鎮痛剤の探索を目的とし 3-benzazocine 環の 2 位に窒素原子 1 個を導入した 2,3-benzo-[g]diazocine 体を 3-(3-methoxyphenyl)-2-butanone を原料とする合成を検討したところ 1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-hydroxy-2,6-methano-3,6,11-trimethyl-2,3-benzo-[g]diazocine の合成に成功した。ついで morphinan 系鎮痛剤の探索を目的とし morphinan 環の 16 位に窒素原子を導入した。16-azamorphinan の合成を検討し、1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1-(4-methoxybenzyl)-2,3-dimethylphthalazine の Grewe 閉環反応を試みたが、目的とする 16-azamorphinan は得られなかった。

最後に非耽溺性鎮痛剤として注目されている N-cyclopropylmethyl-3-hydroxy-9-azamorphinan の改良合成と光学分割の検討を行い、2-(3-benzyloxyphenyl)cyclohexanone を原料とし従来の合成法より収率よく得ることに成功し、さらに光学分割を行い、(-)-N-cyclopropylmethyl-3-hydroxy-9-azamorphinan の鎮痛効力および morphine に対する拮抗作用はラセミ体に比較して 2~4 倍に増強したことが判明した。

以上のように本論文は新規な propoxyphene 誘導体および benzo-[g]diazocine 誘導体を合成すると共に非耽溺性鎮痛剤として用いられている pentazocine および N-cyclopropylmethyl-3-hydroxy-9-azamorphinan の改良合成に新知見を加えたもので、学位論文として価値あるものと考えられる。